

## مطالعات تجربی و کلینیکی با کلومیفن<sup>۱</sup>

دکتر ناصر برادران\*

مقدمه .

کلومیفن 41 - MRL یک ترکیب غیر استروئید صناعی است که بعنوان یک داروی مؤثر در تحریک تخمک گذاری در انسان شناخته شده است .

در ۱۹۶۰ Smith و Kistner (۱۱) نتایج موفقیت آمیز ایجاد تخمک گذاری و بالتیجه حاملگی را با استعمال داروی غیر استروئید دیگری بنام MER - 25 در ۴ بیمار اشتین لونتال منتشر کردند .

در ۱۹۶۱ Greenblatt و همکارانش (۱) در ۳۶ بیمار مبتلی به آمنوره های ثانوی ۷۸٪ موفقیت در تخمک گذاری و حاملگی با استعمال کلومیفن گزارش دادند و سایر محققین نتایج نظیر فوق را تأیید کرده اند .

MER-25 و کلومیفن از لحاظ ترکیب ساختمانی شبیه به Chlorotri anisene (TACE) و Diethylstilbestrol بوده ولی از لحاظ مکانیسم اثر با هم اختلاف اختلاف دارند (شکل ۱)، MER-25 در سیستم آنزیمی (17β-O1 - dehydrogenase) که مسئول تبدیل استرادیول به استرون است اثر مستقیم دارد و بیمارانی که تخمدان آنها فعالیت استروژنی دارد MER-25 با واسطه متابولیت های واسطه ای که از این استروژن طبیعی بدست می آید باعث تحریک هیپوتالاموس و هیپوفیز میشود . و این حالت کاملاً مشابه وضع فیزیولوژی است که قبل از تخمک گذاری در سیکل قاعدگی

\* - استادیار بیمارستان زنان

1 - Clomiphène

زن بوجود میآید .

عمل کلومیفن ناشی از دو فعالیت مجزا و مستقل میباشد :

۱ - با تأثیر مستقیم روی تخمدان با کاهش Cytochrome C reductase ماده TPNH را بیشتر ساخته و بالنتیجه ترشح استرادیول و استرون زیاد خواهند شد (شکل ۲)

۲ - مانع تأثیر استروژن طبیعی در منطقه هیپوتالاموس-هیپوفیز میشود. در نتیجه خاصیت مهارکننده استروژن از گونادوتروپها برداشته و مقادیر بیشتری از گونادوتروپ آزاد در جریان خون قرار میگیرد .

مطالعات تجربی .

۱ - در حیوانات :

الف - محرک گونادوتروپینها با مقادیر کم (Estrogenic effect)

کلومیفن Roy, Mahesh, Greenblatt (۹) با بکار بردن ۰/۱ تا ۰/۵ میلیگرم کلومیفن برای هر کیلوگرم وزن موش نارس اخته شده با محک اندازه گیری وزن رحم ثابت کرده اند که کلومیفن باعث تحریک گونادوتروپینها خواهد شد .

ب - مهارکننده گونادوتروپینها با مقادیر زیاد (Anti-estrogenic effect)  
اگر به موش نارس اخته شده قبلاً بنزوات اتینیل استرادیول بمقدار فوق تزریق نمائیم وزن رحم بتدریج کم خواهد شد . تزریق کلومیفن این کاهش وزن رحم را جبران مینماید . نیز ثابت شده است که کلومیفن به مقدار یک میلیگرم برای هر کیلوگرم وزن خاصیت مهارکننده گونادوتروپینها را دارد .

ب - جلوگیری از لانه گزینی تخم

Staples با انتقال تخم گشوده شده از حیوان ماده به حیوان دیگر و بکار بردن کلومیفن کیفیت جلوگیری از لانه گزینی را نشان داده است . (۱۲)

۲ - در انسان : الف - مطالعات هرمونی :

۱ - گونادوتروپینها . اغلب محققین ( ۸ و ۱۰ و ۱۳ ) ازدیاد گونادوتروپها

را در حین ویا بعد از مصرف کلومیفن نشان داده‌اند. ولی Smith و همکارانش (۱۱) عدم تغییر و حتی نقصان گونادوتروپها را گزارش داده‌اند.

۲- استروژن. در مصرف کلومیفن ترشح استروژن بطور دائم اضافه خواهد شد (۵ و ۸ و ۱۰ و ۱۱). Morse و همکارانش (۶) این اضافه شدن را بیشتر در استرون و استرادیول نشان داده و استریول را غیر تغییر دانسته‌اند.

Loraine (۵) نه تنها کیفیت فوق را تأیید بلکه خاطر نشان کرده است که اضافه شدن استروژن در قطع دارو بیشتر از هنگام مصرف است.

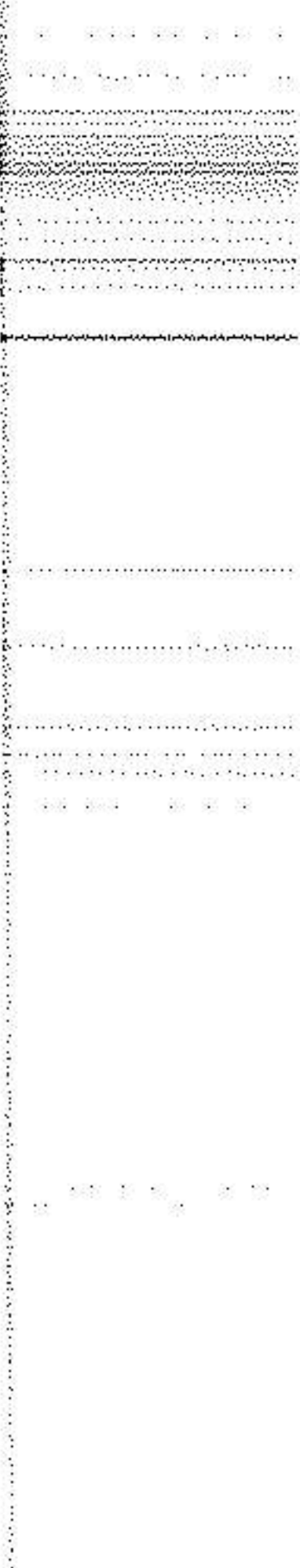
استروژن ادراری در زنان یائسه ویا در بیماران جوانی که دو تخمدان آنها را برداشته‌اند اضافه نخواهد شد (۸).

کلومیفن نه تنها در بیماران دارای ژینکوماستی باعث کوچک شدن پستانها میشود (۸) بلکه در کم کردن درد در بیماران مبتلی به تومور فیبرو کیستیک پستان مؤثر میباشد (۲). کلومیفن را در بیماران که آتروفی آندومتر داشته‌اند بکار برده و مرحله پرولیفراتیورا که ناشی از اثر استروژنیک آنست ایجاد کرده‌اند. (۱۴)

۳- پروژسترون. سطح پرگناندیول در ادرار باتشکیل جسم زرد در تخمدان اضافه خواهد شد.

۴- سایر استروئیدها. اغلب محققین هنگام استعمال کلومیفن تغییر مهمی را در ۱۷-کتواستروئید ذکر نکرده‌اند مع الوصف بعضی از بیماران اضافه شدن مختصر ویا شدید آنها در استعمال کلومیفن نشان داده‌اند (بالاخص اگر دارو برای ۳-۴ هفته یا بیشتر مصرف شود). تغییر مهمی در متابولیت‌های کورتیزول دیده نشده است. اضافه شدن مختصر پرگنانتریول در مصرف این دارو گزارش شده است (۵). اثرات آندروژنیک کلومیفن با مقادیر ۱۰۰-۱۵۰ میلیگرم در روز حتی برای مدت طولانی گزارش نشده است.

ب- طولانی شدن مرحله لوتهینی در نقص جسم زرد. بیماران که تخمک گذاری میکنند ولی مرحله لوتهینی آنها کوتاه یعنی ۹-۱۱ روز است با مصرف کلومیفن



مرحله لوتئینی آنها ۱۵ - ۱۰ و حتی ۲۰ روز طولانی میشود .

ج - خنثی کردن اثر استروژن در توقف تخمک گذاری - بدیهی است اتینیل استرادیول به مقدار ۱۰۰ میکروگرم در روز از روز ۵ تا ۲۵ قاعدگی ، در زن سالم ، تخمک گذاری را متوقف خواهد کرد . اگر کلومیفن را به مقدار ۴۰ میلیگرم در روز برای ۱۳ روز همزمان با اتی نیل استرادیول مصرف نمائیم تخمک گذاری انجام خواهد شد - چگونگی اثر در بیماران مبتلی به آمنوره با گونادوتروپین بالا و واژینال اسمیر نوع Castrate برای این منظور زنان یائسه و یا زنان جوان با آژنزی تخمدان را انتخاب و کلومیفن را به مقدار ۵۰ - ۱۰۰ میلیگرم در روز برای مدت ۳۰ - ۶۰ روز نزد آنان مصرف کرده اند و نتایج ذیل بدست آمده است :

۱ - گونادوتروپین های ادراری که معمولاً بالا است یا بدون تغییر بالا مانده و یا در ۰/۵۰ موارد کمتر شده ولی هرگز اضافه نشده است . ۲ - نوع سلول های رحم از لحاظ تأثیر هورمون بلا تغییر باقی مانده است . ۳ - در درجه حرارت بدن تغییری پیدا نشده است . ۴ - با قطع کلومیفن خونریزی رحمی پیدا نمیشود .

ه - هیپرپلازی آندومتر و کلومیفن . Kistner در ۱۱ بیمار که آندومتر هیپرپلاستیک و آناپلاستیک داشته اند تخمک گذاری و مرحله ترشهی آندومتر را در ۴۱ سیکل از ۴۴ سیکل درمانی بدست آورده است . همچنین در بیماران قبل و بعد از منوپوز با هیپرپلازی کیستیک «آدنوماتو آناپلاستیک» و کارسینوم *In situ* کلومیفن را بطور دائم (نه دوره های کوتاه) بکار برده اند. بعد از یک مرحله ترشهی موقتی که تقریباً ۶ تا ۸ هفته طول کشیده است تازمانی که بیمار تحت درمان با کلومیفن بوده است آندومتر در وضع آتروفیک باقیمانده است فقط در چند بیمار با قطع کلومیفن آندومتر هیپرپلازیک پیدا شده است که با انجام پان هیسترکتومی ترشح استروژن داخلی را وابسته به تشکیلات هیپرپلازی کورتیکال یا هیپرتکوزیس (Hyperthecosis) در تخمدان دانسته اند .

موارد و مقدار استعمال . آموره‌های اولیه و ثانوی - نارسائی و بدکاری تخمدان - سندرم اشتین لونتال و سندرم آموره باگالا کتوره .

بدیهی است در بیماران آموره ابتدا باید با پروژسترونهای صنعتی قاعدگی مصنوعی ایجاد و از روز پنجم این قاعدگی کلومیفن را بدین طرز بکار برد :

معمولی: ۵۰ میلی گرم  $\times$  ۵ روز

۱۰۰ میلی گرم  $\times$  ۵ روز

اشتین لونتال: ۱۰۰ میلی گرم  $\times$  ۱ روز

نکته مهم اینست که کلومیفن را نباید بیش از ۵۰۰ میلی گرم در هر سیکل بکار برد و چون حساسیت تخمدان نسبت بدارو در بیماران مختلف متفاوت است اولین سیکل درمانی را معمولا بایک قرص در روز (۵۰ میلی گرم) توصیه کرده اند . تنها تغییر در اصل فوق معالجه سندرم «Chiari - Frommel» و آموره‌های هیپوتالامیک است که باید کلومیفن را بمقدار ۱۰۰ میلی گرم در روز برای مدت ۱۰ روز بکار برد .

#### احتیاطات :

##### ۱ - انتخاب بیمار

الف - بیمار با عدم تخمک گذاری با فونکسیون فولیکولر .

ب - طبیعی بودن ویامختصر بالا بودن ۱۷ کتواستروئید .

پ - طبیعی بودن کار تیروئید .

ت - طبیعی بودن مقدار گونادوتروپ توتال .

ث - اشتین لونتال بهترین مورد برای مصرف کلومیفن است .

۲ - امتحان فیزیکی بالاخص امتحان لگنی قبل از هر سیکل معالجه .

۳ - در صورت بالا بودن درجه حرارت بدن امتحانات حاملگی خواسته شود .

۴ - تاریخچه کیست تخمدان خیلی باید بدقت بررسی شود .

۵ - در صورت اختلال عمل کبدی کلومیفن نباید مصرف شود .

## موارد عدم استعمال :

- ۱ - کیست تخمدان یا تخمدانهای بزرگتر از طبیعی یا سابقه جراحی در کیستهای فیزیولوژیک تخمدان
- ۲ - نارسائی هیپوفیز
- ۳ - سندرم شیهان (پان هیپوپیتوئیتاریسم)
- ۴ - یائسگی زودرس .
- ۵ - سندرم ترنر (Turner) .

## عوارض :

مهمترین عوارض این دارو عبارتند از :

بزرگ شدن تخمدان	۰/۰۱۳/۸
گرگرفتن	۰/۰۱۰/۶
ناراحتی شکم و لگن	۰/۰ ۷
تهوع و استفراغ	۰/۰ ۲/۱
ناراحتی پستان	۰/۰ ۲
اختلال دید	۰/۰ ۱/۶
بیخوابی و فشارهای عصبی	۰/۰ ۱
سردرد	۰/۰ ۱
ترس از نور - مگس پرانی	۰/۰ ۰/۹
تکررادرار	۰/۰ ۰/۸
زیاد شدن خون قاعدگی	۰/۰ ۰/۸
خستگی و حالت دپرسیون	۰/۰ ۰/۷
کهیر و درماتیت های جلدی	۰/۰ ۰/۶
اضافه شدن وزن	۰/۰ ۰/۴
ریزش مو	۰/۰ ۰/۴

این کیست‌های تخمدان ناشی از بزرگ شدن کیست‌های فولیکولر-کیست‌های جسم زرد و یا ساختمانهای کیستیک فیزیولوژیک دیگر تخمدان است که از لحاظ میکروسکوپی فونکسیونل بوده و بعد از ۲۸ - ۷ روز خودبخود وبدون معالجه بوضع قبلی برگشت کرده و احتیاج به هیچگونه دخالت جراحی ندارند. اصولاً بین مدت مصرف کلومیفن و تشکیل این کیست‌ها ارتباط نزدیکی وجود دارد و به نسبت ۲/۷٪ در مصرف سه روز و ۴/۵٪ در مصرف ۴ تا ۷ روز گزارش شده است. عده‌ای بکاربردن استروژن و یا استروژن - پروژسترون را در بیمارانی که در سیکل اول درمانی حساسیت لگنی و یا شکمی دارند برای جلوگیری از ایجاد این کیست‌ها پیشنهاد کرده‌اند. کلومیفن در بیمارانی که سابقه عمل جراحی قبلی برای کیست‌های فیزیولوژی تخمدان داشته‌اند باید بانهایت احتیاط بکار برده شود.

#### حاملگی در تعقیب مصرف کلومیفن.

شیوع سقط در یک حاملگی طبیعی ۱۰٪ است و در بیمارانی بامصرف کلومیفن به ۲۰/۳ درصد رسیده است. نزد بیمارانی که آمنوره‌های طولانی دارند توصیه شده است که در دوره اول معالجه با کلومیفن از حاملگی جلوگیری نمایند زیرا خطر سقط بیشتر است.

حاملگی چندقلوئی: شیوع دوقلوئی در حاملگی طبیعی یک در ۸۰ و در بیمارانی که این دارو مصرف کرده‌اند یک در ۱۶ گزارش شده است. تابحال ناهنجاری مادرزادی بعلت کلومیفن در انسان گزارش نشده است.

#### نتیجه:

کلومیفن در بیمارانی که بفقدان تخمک گذاری مبتلا هستند بشرط آنکه استروژن آندوژن وجود داشته باشد ایجاد تخمک گذاری توأم با ازدیاد هر دو گونادوتروپ‌های ادراری و استروژن را مینماید و از لحاظ کلینیکی با رعایت احتیاطات لازمه داروی بسیار مؤثر بوده و در معالجه بیمارانی نازا نتایج درخشانی نشان داده است.

## خلاصه

پس از يك بررسی مختصر در لیتراتور تجربی و بالینی نتایج بدست آمده از بکاربردن کلومیفن گزارش شده است. وضع کنونی این دارو بخصوص استفاده بالینی آن و عوارض و مقدار مصرف آن مورد بحث قرار گرفته است.

## Summary

After a short review of literature, experimental and clinical results obtained after the administration of Clomiphene is presented. The present status of the drug-value, specially its clinical application, side effects and dosages are discussed.

## Résumé

Après une courte revue de la littérature expérimentale et clinique, les résultats obtenus après l'administration du Clomiphène sont présentés les applications cliniques de ce médicament ses complications et son dosage sont discuté.

## References

- 1 - Greenblatt, R.B., J.A.M.A. **178**: 101, 1961
- 2 - Kistner, R.W., Lewis, J.L., and Steiner, G.J. Cancer **19**: 115, 1966.
- 3 - Kistner, R.W.: review. Obstet. Gyn. Survey **20**: 873-900, 1965.
- 4 - Kistner, R.W., and Smith, O.W. Fertil. Steril. **12**: 121, 1961.
- 5 - Loraine, J. A., and Bell, E.T. Lancet **1**: 1, 1963.
- 6 - Morse, W.I., Warren, W.P., Parker, G.D., Admad, N., and Bown j.B. Brit. Med. J. **1**: 798, 1963.
- 7 - Naville, A.H. Kistner, R.W., Wheatley, R.E., and Rock, j. Fertil. Steril. **15**: 290, 1964.



- 8 - Riley, G.M., and Evans, T.N. Amer. J. Obstet. Gynec. **89**:97, 1964.
- 9 - Roy, S., Mahesh, V.B., and Greenblatt, G.B. Acta Endocr. (Kobenhavn) **47**:645, 1964.
- 10 - Roy, S., Greenblatt, R.B., Mahesh, V.B., and Jungck, E.C. Fertil. Steril. **14**: 575, 1963.
- 11 - Smith, O.W., Smith, G.V. and Kistner, R.W. J.A.M.A **184**. 878, 1963.
- 12 - Staples, R.E. Endocrinology **78**: 82, 1966.
- 13 - Vorys, N., Gantt, C.L., Hamwi, G.J. Copeland, W.E., and Ullery, J.C. Amer. J. Obstet. Gynec. **88**,425, 1964.
- 14 - Wall, J.A., Franklin, R.R., and Kaufaman, R.H. Amer. J. Obstet. Gynec. **88**:1, 1964.